

父母地中海贫血与早产及低出生体重的关系研究

黄晓春¹ 仇小强² 曾小云² 刘顺² 韦芳练³ 黎燕宁² 刘韬¹ 武亚楠¹ 冯宝莹¹
蒋群姣¹ 黄东萍¹

¹广西医科大学公共卫生学院卫生化学教研室,南宁 530021; ²广西医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学教研室,南宁 530021; ³广西德保县妇幼保健院产科门诊 531400

通信作者:黄东萍, Email:dongpinghuang@gxmu.edu.cn

【摘要】目的 探讨父母妊娠合并地中海贫血(地贫)对新生儿早产和低出生体重的影响。**方法** 选择2017年1—12月在广西壮族自治区靖西市、德保县人民医院或妇幼保健院进行产前检查的孕妇及其丈夫作为研究对象,从中选取经过地贫基因诊断确诊一方或双方均为地贫且有妊娠结局的父母共758对作为地贫组,选择地贫基因诊断为正常或者地贫筛查、血红蛋白电泳检测均为阴性且有妊娠结局的父母共758对作为非地贫组,并将地贫组按是否罹患地贫分为母亲地贫组、父亲地贫组以及父母双方地贫组,收集研究对象的临床、妊娠结局资料,采用独立样本t检验、 χ^2 检验以及Cox回归分析等统计学方法对父母罹患地贫与新生儿早产和低出生体重的关系进行分析。**结果** 新生儿早产发生率在地贫组和非地贫组中分别约为6.5%、1.6%,低出生体重发生率分别约为7.3%、0.8%。校正可能存在的混杂因素后,Cox回归分析结果显示,母亲地贫组($aRR=3.45$, 95%CI: 1.35~8.81, $P=0.010$)、父亲地贫组($aRR=4.93$, 95%CI: 2.16~11.21, $P<0.001$)及父母双方地贫组($aRR=5.13$, 95%CI: 2.62~10.04, $P<0.001$)均与新生儿早产风险增加相关;母亲地贫组($aRR=12.98$, 95%CI: 4.91~34.30, $P<0.001$)、父亲地贫组($aRR=9.40$, 95%CI: 3.40~25.95, $P<0.001$)及父母双方地贫组($aRR=10.74$, 95%CI: 4.44~26.00, $P<0.001$)均与新生儿低出生体重风险增加相关;父母双方罹患地贫比父母单方罹患地贫发生新生儿早产(趋势检验 $\chi^2=22.72$, $P<0.001$)以及低出生体重(趋势检验 $\chi^2=34.03$, $P<0.001$)的风险更高。**结论** 父母双方罹患地贫或任意一方罹患地贫均可增加新生儿早产和低出生体重的风险,且父母双方罹患地贫发生早产和低出生体重的风险更高。

【关键词】 地中海贫血;早产;低出生体重

基金项目:国家自然科学基金(81360440,81460517);广西科技计划(桂科AB17195012)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.05.020

Associations of parental thalassemia with preterm birth and low birth weight

Huang Xiaochun¹, Qiu Xiaoqiang², Zeng Xiaoyun², Liu Shun², Wei Fanglian³, Li Yanning², Liu Tao¹, Wu Yanan¹, Feng Baoying¹, Jiang Qunjiao¹, Huang Dongping¹

¹Department of Health Chemistry, School of Public Health, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; ²Department of Epidemiology and Health Statistics, School of Public Health, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; ³Department of Obstetrics, Guangxi Debao County of Maternal and Child Health Hospital, Debao 531400, China

Corresponding author: Huang Dongping, Email: dongpinghuang@gxmu.edu.cn

【Abstract】Objective To investigate the association between the preterm birth and low birth weight and parental thalassemia. **Methods** Pregnant women and their husbands receiving prenatal examination in local hospitals or maternal and child health centers in Jingxi and Debao in Guangxi from January to December 2017 were selected as study subjects. A total of 758 pregnant women with pregnancy outcomes and their husbands, who were both or alone diagnosed with thalassemia through thalassemia gene detection, were selected as case group and 758 pregnant women with pregnancy outcomes and their husbands, who were negative in thalassemia gene detection and hemoglobin

electrophoresis test were selected as control groups. The case group were further divided into mother group, father group and both mother and farther group. Clinical and pregnancy outcome data of the study subjects were collected for the analysis on the association between parental thalassaemia and preterm birth or low birth weight by the independent sample t test, χ^2 test and Cox regression analysis.

Results The incidence of preterm birth in case group and control group was about 6.5% and 1.6% and the incidence of low birth weight in case group and control group was about 7.3% and 0.8%. After adjusting for possible confounding factors, Cox regression analysis results showed that mother suffering from thalassemia ($aRR=3.45$, 95% CI: 1.35–8.81, $P=0.010$), fathers suffering from thalassemia ($aRR=4.93$, 95% CI: 2.16–11.21, $P<0.001$) and both mother and farther suffering from thalassemia ($aRR=5.13$, 95% CI: 2.62–10.04, $P<0.001$) were associated with preterm birth. Mother suffering from thalassemia ($aRR=12.98$, 95% CI: 4.91–34.30, $P<0.001$), fathers suffering from thalassemia ($aRR=9.40$, 95% CI: 3.40–25.95, $P<0.001$) and both mother and farther suffering from thalassemia ($aRR=10.74$, 95% CI: 4.44–26.00, $P<0.001$) were associated with low birth weight. The newborn whose parent all suffered from thalassemia had higher risks for preterm birth ($\chi^2=22.72$, $P<0.001$) and low birth weight ($\chi^2=34.03$, $P<0.001$) compared with those only with mother or father suffering from thalassemia. **Conclusion** Parental thalassaemia, including both sides and single side, might increase the risks of preterm birth and low birth weight for newborn, and the risks might be higher in newborn with both mother and father suffering from thalassaemia.

【Key words】 Thalassemia; Preterm birth; Low birth weight

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81360440, 81460517); Science and Technology Program of Guangxi (Guike AB17195012)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.05.020

地中海贫血(地贫)又称为海洋性贫血,是由于一种或者多种珠蛋白基因的异常,引起珠蛋白链合成减少或缺乏,从而导致珠蛋白链比例失衡的常染色体隐性单遗传性溶血性疾病。临幊上主要分为 α -地贫和 β -地贫,主要有溶血、无效红细胞生成及小细胞低色素性贫血等,均可表现为血红蛋白水平降低^[1]。地贫的全球发病率为2.5%~25.0%,地贫基因携带率为1.7%,多见于地中海、非洲、亚洲、南太平洋地区。该病最多见于我国广东省、广西壮族自治区、云南省等地,其中广西壮族自治区是地贫高发地,发病率高达17.55%~23.16%, α -地贫、 β -地贫基因携带率分别为17.6%、6.4%^[2-3]。目前尚无有效根治地贫的方法,因此育龄父母实行产前地贫筛查及基因诊断是预防重度地贫儿出生的有效手段。目前已有不少关于母亲罹患地贫对妊娠结局影响的研究^[4-5],而关于父亲携带地贫基因对妊娠结局是否有影响的研究较少。本研究收集广西壮族自治区西南地区育龄父母的地贫筛查和基因诊断结果,分析父母一方或双方携带地贫基因对妊娠结局的影响,以期为预防不良的妊娠结局、提高人口出生质量提供科学依据。

对象与方法

1. 研究对象:数据主要来源于桂妇儿健康服务信息管理系统。样本人群为2017年1—12月在广西壮族自治区靖西市、德保县人民医院或妇幼保健院进行地贫筛查的13 247对父母,在经过系统产前检

查并地贫基因诊断的2 424对父母中选择任意一方或双方诊断为地贫且有妊娠结局的758对父母作为地贫组;选择同期到院产前检查并地贫基因诊断为正常或地贫筛查、血红蛋白电泳检测均为阴性且有妊娠结局的健康父母共758对作为非地贫组。在地贫组中根据父母是否罹患地贫的情况分为以下3个亚组:母亲地贫组、父亲地贫组以及父母双方地贫组,分析各地贫亚组新生儿早产和低出生体重的发生风险,研究人群筛选标准及分组流程见图1。本研究通过广西医科大学医学伦理委员会批准,所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。

2. 观察指标及标准:地贫患者一般无明显的症状,血常规提示平均红细胞体积 $<82\text{ fl}$ 或者红细胞平均血红蛋白 $<27\text{ pg}$,血红蛋白正常或者轻度下降,并根据HbA₂和抗碱血红蛋白提示地贫类型的特征,采用gap-PCR及反向斑点杂交技术确诊地贫患者的地贫类型。收集研究对象人口学资料:母亲户籍、分娩年龄、母亲BMI、父亲年龄、父亲BMI、产次、流产次数(包括人工流产或自然流产次数)、初检孕周、产检次数、胎数、产期血红蛋白(最后一次产检的血红蛋白)、孕期感染性疾病、妊娠期高血压以及妊娠期糖尿病;不良妊娠结局指标及标准:早产(在妊娠满28周至不足37周间分娩的新生儿)、低出生体重(新生儿出生后1 h内出生体重 $<2 500\text{ g}$,包括早产低出生体重和足月低出生体重)。

3. 统计学分析:采用SAS 9.4以及SPSS 20.0软件整理和分析数据。计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比

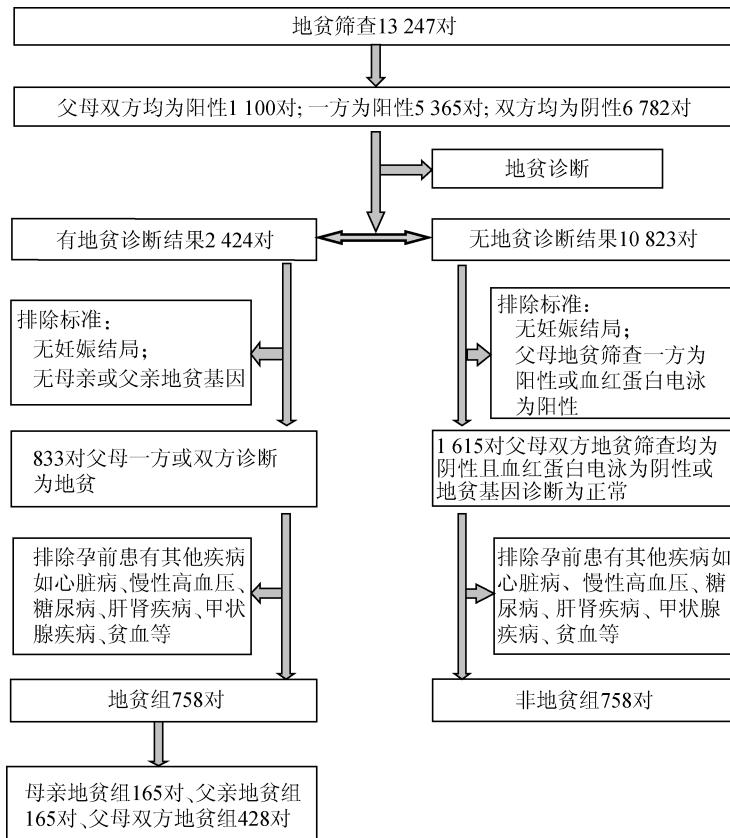


图1 研究人群筛选标准及分组方法流程

较采用独立样本 t 检验,计数资料用频数表示。采用 χ^2 检验进行组间比较,多因素分析以是否出现不良妊娠结局作为因变量,以有统计学意义或可能影响因变量的因素作为自变量进行 Cox 回归分析,自变量筛选采用向后 Wald 法,计算各地贫亚组与新生儿早产和低出生体重的 RR 值和 95%CI。按分娩年龄(18~34岁和<18岁或≥35岁)、母亲 BMI(18.50~23.90 和 <18.5 或 ≥24 kg/m²)、产次(初产和经产)、流产次数(≥2次和<2次)和产检次数(<8次和≥8次)进行分层,计算各层地贫与妊娠结局的 RR 值和 95%CI,用异质性检验分析分层因素是否为混杂因素。所有分析采用双侧检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况:地贫组和非地贫组共 1 516 名母亲,其中户籍为农业占 88.78%,非农业占 11.22%;分娩年龄(28.50 ± 6.00)岁,范围为 14~50 岁;孕周为(38.77 ± 1.56)周,范围为 28~42 周;初检孕周为(11.24 ± 3.96)周;初产和经产妇分别占 38.39%、61.61%;流产次数≥2 次占 24.73%;产检次数<8 次占 24.27%;单胎和多胎分别占 90.77%、9.23%;丈夫

年龄为(31.63 ± 6.08)岁。母亲的分娩年龄、BMI 以及产期血红蛋白在地贫组与非地贫组间的差异有统计学意义($P<0.05$);在地贫组中,初产妇所占的比例(46.3%)高于非地贫组(30.5%),两组间差异有统计学意义($\chi^2=40.16, P<0.001$),产检次数≥8 次所占的比例(78.6%)高于非地贫组(72.9%),两组间差异有统计学意义($\chi^2=6.95, P=0.008$),而流产次数≥2 次所占的比例(22.4%)低于非地贫组(27.0%),两组间差异有统计学意义($\chi^2=4.34, P=0.037$)。见表 1。

2. 各地贫亚组和非地贫组早产和低出生体重的单因素分析:早产率在父亲地贫组、父母双方地贫组与非地贫组间的差异有统计学意义($\chi^2=15.15, \chi^2=23.58, P<0.001$),而早产在母亲地贫组与非地贫组间的差异无统计学意义($P>0.05$);母亲地贫组、父亲地贫组、父母双方地贫组和非地贫组新生儿出生体重分别为($3 043.85 \pm 459.47$)、($3 054.24 \pm 408.28$)、($3 037.41 \pm 481.49$)和($3 295.79 \pm 311.46$)g,

低出生体重在母亲地贫组、父亲地贫组及父母双方地贫组与非地贫组间的差异均有统计学意义($\chi^2=30.34, \chi^2=22.72, \chi^2=37.67$, 均 $P<0.001$)。见表 2。

3. 地贫组与非地贫组的分层分析:地贫与新生儿早产、低出生体重的 aRR 值在母亲分娩年龄、产次、流产次数及产检次数的各层间差异无统计学意义($P>0.05$);地贫与早产的 aRR 值在母亲不同 BMI 层间的差异无统计学意义(异质性检验 $\chi^2=0.31, P=0.576$);而低出生体重在母亲 BMI<18.5 或≥24.0 kg/m² 组中无发生例数,尚不能判断地贫与低出生体重的 aRR 值在母亲 BMI 的层间差异是否存在异质性。见表 3。

4. 各地贫亚组和非地贫组早产和低出生体重的 Cox 回归分析:通过对母亲户籍、分娩年龄、母亲 BMI、父亲年龄、父亲 BMI、产次、流产次数、产检次数、多胎、孕期感染性疾病、妊娠期高血压以及妊娠期糖尿病等因素校正后,Cox 回归分析结果显示,新生儿出现早产的危险因素是母亲地贫组(aRR=3.45, 95% CI: 1.35~8.81, $P=0.010$)、父亲地贫组(aRR=4.93, 95% CI: 2.16~11.21, $P<0.001$)及父母双方地贫组(aRR=5.13, 95% CI: 2.62~10.04, $P<0.001$);新生儿出现低出生体重的危险因素是母亲

